Lane Medical Library

Ueber die Beeinflussung der Blutfermente durch Licht.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

VON

Johannes Groppler

aus Pillau.

Unterarzt im Leib.-Gren.-Rgt. König Friedr. Wilh. III. (1. Brdb.) Nr. 8.

Tag der Promotion: 20. Juni 1914.

Emil Ebering, Berlin NW., Mittelstr. 39.

1914

Abderhalden und seine Mitarbeiter haben durch umfassende Untersuchungen festgestellt, daß im Blutserum unter bestimmten Umständen Fermente auftreten, die imstande sind, genuines Eiweiß oder höhere Abbaustufen des Eiweißes, Peptone, weiterhin — unter Umständen bis zu den Aminosäuren — abzubauen. Diese Fermente sind, abgesehen von einigen Ausnahmen, normaler Weise im Blutserum der höheren Tiere nicht nachweisbar.

Die Nahrungsstoffe müssen bekanntlich, ehe sie zur Ausnutzung gelangen, den Darm passieren, dessen Fermente die komplizierten art- und blutfremden Nahrungsstoffe in indifferente Bruchstücke abbauen, die keinen spezifischen Charakter mehr aufweisen. Die abgebauten und resorbierten Produkte müssen dann die Leber passieren, die ihrerseits nochmals eine Revision der Stoffe vornimmt, so daß nun sicher nichts art- oder blutfremdes in den allgemeinen Kreislauf gelangen kann.

Umgeht man nun den Darm durch parenterale Zufuhr artfremden Materials (subkutane oder intravenöse Injektion), so resultiert einerseits eine Schädigung des Organismus, andererseits ist der Körper vor die Aufgabe gestellt, sich vor dem eingedrungenen artfremden Stoff zu schützen, das heißt, ihn innerhalb seiner Körperzellen, womöglich schon im Blutplasma, abzubauen. Es geschieht dies eben durch Fermente, die Abderhalden zuerst Schutz-, dann Abwehrfermente genannt hat. Die Natur dieser Fermente kennen wir nicht, wir können sie aber an ihrer Wirkung studieren. Gelangt also artfremdes Eiweiß oder hohe Abbaustufen des Eiweißes auf irgendeine Weise unverändert in den Kreislauf eines Tieres, so bekommt das Serum dieses Tieres proteolytische resp. peptolytische Eigenschaften, die es vordem nicht besaß. Daß ein fermentativer Abbau vor-

liegt, erkennt man daraus, daß bei Behandlung von Eiweiß mit Hefepreßsaft dieselben Spaltprodukte resultieren wie bei Einwirkung des fermenthaltigen Serums, vor allem aber dadurch, daß das aktive Serum nach einhalbstündigem Erwärmen auf 60 ° seine abbauende Wirkung verliert.

Es lag nahe, das Auftreten dieser Abwehrfermente mit den Antikörpern in Beziehung zu bringen. Es stellte sich aber heraus, daß zwischen dieser experimentell erzeugten Fermentwirkung und den Antikörpern gewisse Unterschiede bestehen. Spritzt man einem Hunde irgendeine Eiweißlösung ein, z. B. Gliadin, einen Pflanzeneiweißkörper, Kasein, Eiereiweiß oder Edestin, das aus Baumwollsamen gewonnen wird, so spaltet das Serum des mit irgendeinem dieser Eiweißkörper vorbehandelten Tieres auch alle anderen Eiweißkörper resp. Peptone. Ob es sich dabei um ein proteolytisches und ein peptolytisches, also mehrere Fermente, handelt, wollen wir nicht entscheiden. Nach Abderhalden müssen im Körper bei dem Abbau von Eiweiß als erste Stufen der Zerlegung Peptone auftreten, die dann von demselben Ferment auch weiter zerlegt werden, bis alle spezifischen Eigenschaften des fremdartigen Stoffes geschwunden sind. Es spricht indessen gegen diese Auffassung eines einheitlichen Fermentes eine wiederholt beobachtete Abweichung zwischen den Ergebnissen der Dialysiermethode, bei der koaguliertes Gewebseiweiß als Substrat genommen wird, und der optischen Methode, bei der Peptonlösungen verwendet werden.

Da man früher von dem Gedanken ausging, daß die Fermentbildung im Serum nach den gleichen Prinzipien vor sich gehe, wie die Bildung von Antikörpern, machte man dem Tiere wiederholte Injektionen von relativ großen Eiweißmengen, in der Annahme, man werde analog der Gewinnung von hochwertigen Seren der Bakteriologie auch Seren mit besonders hohem Fermentgehalt auf diese Weise erzielen können. Es zeigte sich aber, daß der Erfolg keineswegs von der Menge und Anzahl der Injektionen abhing, daß sogar bei genügend langer Fortsetzung der Behandlung die abbauende Kraft des Serums

schwächer wurde. Man kann z. B. schon mit 0,1 g Edestin dem Serum spaltende Eigenschaften verleihen.

Eine gleiche Wirkung gewinnt das Serum, wenn Eiweiß bzw. hohe Spaltprodukte desselben durch irgendwelche im Organismus selbst sich abspielende Prozesse in die Blutbahn gelangen. Abderhalden und Pincussohn zeigten dies, indem sie Hunde mit übergroßen Mengen von Eiereiweiß fütterten. Das Serum dieser Hunde spaltete dann z. B. Seidenpepton. Für die Bildung von Abwehrfermenten genügt nach Abderhalden schon, daß „blutfremdes" Eiweiß in den Kreislauf gelangt. So gibt auch die Invasion eignen, krankhaften Körpereiweißes, wie es bei gewissen pathologischen Zuständen der Fall ist, Anlaß zur Mobilisierung von Abwehrfermenten.

Es ist höchstwahrscheinlich, daß besonders in den ersten Monaten der Schwangerschaft Plazentarteile, Chorionzotten, in das mütterliche Blut abgestoßen werden, die als blutfremdes Eiweiß aufgefaßt werden müssen. Gegenüber dem Serum von nicht graviden Frauen baut das Serum Schwangerer, besonders in den ersten zwei bis drei Monaten der Gravidität, ein aus Plazentagewebe dargestelltes Pepton ab. In den späteren Monaten der Schwangerschaft, während der Geburt und während des Laktationsperiode besitzt das Serum diese Eigenschaften anscheinend nur in vermindertem Maße. Besonders charakteristisch verhält sich das Serum bei einem pathologischen Zustand, der Eklampsie. Abderhalden, Freund und Pincussohn haben das Serum von vier eklamptischen Frauen untersucht und in drei Fällen einen deutlichen Abbau von Plazentapepton beobachtet. Sie erklären die Erscheinung dadurch, daß bei der Eklampsie plötzlich eine Anhäufung größerer Mengen Plazentamaterial im Blute stattfinde und der mütterliche Organismus mit einer Abgabe von Abwehrfermenten gegen dieses blutfremde Eiweiß reagiere. Die Frau, deren Serum keine spaltende Wirkung besaß, erlag der Intoxikation. Die Autoren sehen in dem Nichtüberstehen der Eklampsie eine Schutzlosigkeit des Organis-

mus gegenüber der Intoxikation, die sich im Ausbleiben der Fermente kundtat.

Man kann nun umgekehrt, wenn irgendein Serum Plazentaeiweiß abbaut, auf eine bestehende Schwangerschaft schließen. Eine außerordentlich große Literatur ist erstanden über die Frage, ob analog der Schwangerschaft auch bei anderen Zuständen, in welchen blutfremdes Material, besonders pathologisch verändertes Gewebe des eigenen Körpers, in das Blut gelangt, Abwehrfermente gebildet werden, die spezifisch gegen das betreffende erkrankte Organ gerichtet sind. Nach Abderhaldens Theorie müssen solche Fermente im genannten Fall auftreten. Doch schwanken die Angaben der Autoren außerordentlich, während manche behaupten, daß man jede organische Erkrankung mit Hilfe des Dialysierverfahrens diagnostizieren kann, stehen andere auf dem Standpunkt, daß eine solche Spezifität nicht nachgewiesen ist, ja, überhaupt nicht existiert Auf die einzelnen Versuche kann hier nicht eingegangen werden. Es möge genügen, daß man die Methode z. B. beim Nachweis von Karzinom, von Erkrankungen der Schilddrüse, von Lungenerkrankungen benutzt hat, daß man besonders auch versucht hat, mit dieser Methode organische Gehirnerkrankungen von rein funktionellen zu unterscheiden.

Zum Nachweis dieser proteolytischen resp. peptolytischen Fermente stehen uns drei Methoden zur Verfügung. Nach Abderhalden soll bei Ausführung der Versuche das Serum absolut haemoglobinfrei sein, da die roten Blutkörperchen an und für sich imstande sind, eine Reihe von Polypeptiden in ihre Bestandteile zu zerlegen, eine Fähigkeit, die das Blutserum gewöhnlich nicht besitzt. Ich bin bei meinen Versuchen so verfahren, daß ich das Serum nach Gerinnung des Blutes mit einer sterilen Pipette abgehoben und das gewonnene meist ganz klare Serum in einer guten elektrischen Zentrifuge gründlich zentrifugiert habe.

Die erste Methode zum Nachweis der Fermente ist eine rein chemische. 10 ccm des zu untersuchenden Serums werden

mit 1 g des zu spaltenden Polypeptids zusammengebracht und diese Mischung nach Ueberschichtung mit reichlich Toluol zum Schutz gegen Fäulniserreger für 3 Tage in den Brutschrank gebracht. Man wird gern solche Polypeptide wählen, die sich durch charakteristische Eigenschaften auszeichnen. Es wird deshalb häufig das Glycyl-l-Tyrosin angewandt oder, weil seine Herstellung schwierig ist, das Seidenpepton, das einen besonders hohen Gehalt an Glycyl-l-Tyrosin aufweist. — Ich werde auf die Herstellungsweise von Peptonen später noch kurz eingehen. — Das freie Tyrosin zeichnet sich durch die hervorstechende Eigenschaft der Schwerlöslichkeit, sein voluminöses Ausfallen und seine charakteristische Kristallform aus. Bringt man 25 % Seidenpeptonlösung mit fermenthaltigem Serum zusammen und setzt das Gemisch für einige Zeit in den Brutschrank, so fallen, wenn eine Spaltung erfolgt ist, die charakteristischen Tyrosinnadeln — besonders in der Kälte — aus.

Ein anderes, für diese Untersuchungen geeignetes Polypeptid ist das Glycyl-Tryptophan, dessen Spaltung durch eine empfindliche Farbreaktion zu erkennen ist. Freies Tryptophan gibt nämlich bei Zusatz von Brom eine intensive Rotfärbung. Doch ist diese Aminosäure für diese Versuche weniger geeignet, weil eine geringe Spaltung des Glycyl-Tryptophans auch durch akzidentelle Umstände erfolgen kann und seine Verwendung sehr sorgfältige Kontrollen und eine nicht unbedeutende chemische Schulung erheischt.

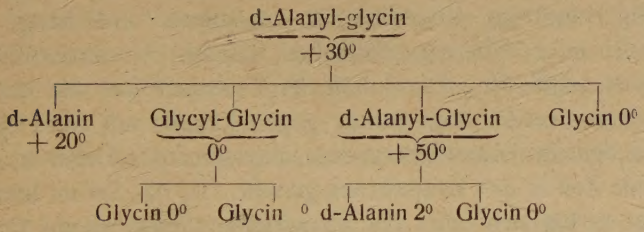
Ein Verfahren, das bei verhältnismäßig großer Einfachheit exakte Untersuchungen sichert und das ich bei meinen Versuchen ausschließlich angewandt habe, ist die von Abderhalden eingeführte optische Methode. Auch hier benützt man — aus technischen Gründen — Polypeptide, da gemeines Eiweiß Fällungen in dem Substrat-Serumgemisch hervorrufen würde. Wir dürfen aber nicht allzu tiefe Eiweißabbaustufen wählen, da manche Sera diese nicht mehr angreifen. Bringt man ein fermenthaltiges, vollkommen haemoglobinfreies Serum mit einer möglichst klaren Peptonlösung in einem Polarisationsröhrchen

zusammen und lesen in einem Polarisationsapparate ab, so wird man eine gewisse Drehung konstatieren können. Erfolgt bei einer zweiten oder bei weiteren Ablesungen in einer bestimmten Zeit eine Veränderung der Anfangsdrehung in diesem oder jenem Sinne, je nach den optischen Eigenschaften der entstehenden Spaltprodukte, so können wir auf einen Abbau resp. eine peptolytische Fermentwirkung in dem zu untersuchenden Serum schließen, während bei der Abwesenheit dieser Fermente die Drehung des Gemisches bei weiteren Ablesungen die gleiche bleiben wird wie zu Beginn des Versuches. Dabei muß aber durch Kontrollen festgestellt werden, daß weder das zu prüfende Serum noch das Substrat an und für sich ihre Drehung ändern.

Einen eindeutigen Einblick erhält man, wenn man als Substrat Polypeptide von bekannter Struktur und Eigenschaft wählt. Die peptolytischen Fermente zerlegen nur solche Polypeptide, die aus in der Natur vorkommenden Aminosäuren aufgebaut sind, die ihrerseits mit Ausnahme des Glykokolls sämtlich optisch aktiv sind. Wählen wir nun ein razemisches Polypeptid, das zum einen Teil aus Aminosäuren zusammengesetzt ist, die wir in der Natur finden, so wird dieser Teil der peptolytischen Spaltung anheimfallen, während der andere Bestandteil, der mit Aminosäuren ausgerüstet ist, die in der Natur nicht vorkommen, unverändert bleiben wird. Das anfangs optisch inaktive razemische Gemisch muß also bei Eintritt der Spaltung optisch aktiv werden. Zum Beispiel eignet sich zum Studium des Wirkens der Fermente mit der optischen Methode das Dipeptid Glycyl-l-Tyrosin, das eine ziemlich erhebliche Rechtsdrehung besitzt. Bei der Spaltung zerfällt es in l-Tyrosin, das linksdrehend ist, und Glykokoll (-Glycin), das optisch inaktiv ist. Findet eine Spaltung statt, kann man im Polarisationsrohr eine deutliche Drehung der Lichtebene nach links wahrnehmen.

Besonders interessant werden die Resultate, wenn man Polypeptide benutzt, die aus mehreren angreifbaren Aminosäuren aufgebaut sind und somit verschiedene Spaltungsmöglichkeiten darbieten. Als Beispiel möge das Tripeptid d-Alanyl-glycyl-

glycin dienen. Das Tripeptid hat eine Drehung von + 30 °, Alanin allein ist optisch fast inaktiv (+ 2 °), Glykokoll ganz inaktiv. Das Dipeptid Alanyl-glycin dreht 50 °, also um 20 ° stärker als das Tripeptid. Es ist nun eine Spaltung möglich einerseits zwischen Alanin und dem ersten Glykokollmolekül, andererseits zwischen den beiden Glykokollmolekülen, und wir werden so je nach der Art der erfolgten Spaltung eine Drehungsänderung in verschiedenem Sinne erhalten. Würde Glycin abgespalten, so müßte wegen des Freiwerdens von d-Alanylglyzin das Drehungsvermögen nach rechts ansteigen, weil d-Alanyl-glyzin um 20 ° stärker dreht als das Tripeptid, wird d-Alanin frei, muß die Drehung auf 0 ° heruntergehen, denn Glykokoll ist optisch inaktiv. Die Verhältnisse dürften aus nachstehender Tabelle leicht ersichtlich sein:



Je nachdem nun die Fermente an die eine oder andere Stelle des Moleküls anpacken, erfolgt eine Drehung im entsprechenden Sinne. Wäre die Herstellung hoher Polypeptide nicht mit erheblichen Schwierigkeiten verknüpft, könnte man an Hand einer größeren Anzahl geeigneter Polypeptide an eine Klassifizierung der Fermente denken.

Zur Ausführung dieser Methode sei bemerkt, daß dazu ein sehr guter Polarisationsapparat erforderlich ist, der hundertstel Grade abzulesen gestattet. Bei meinen Versuchen bediente ich mich des Lippichschen Apparates mit dreiteiligem Feld. Als Lichtquelle diente eine Nernstlampe, von der das durch prismatische Brechung gewonnene Licht der Natriumlinie an-

gewandt wurde. Ich habe, wie ich schon betonte, Wert darauf gelegt, nur absolut haemoglobinfreies Serum für meine Versuche zu verwenden. Als Polarisationsröhrchen dienten kurze, mit Wassermantel versehene Röhrchen. Als Substrat benutzte ich 5 % ige Peptonlösungen. Zwischen den Ablesungen befanden sich die Röhrchen in einem Brutschranke von 37 ° Temperatur.

Eiweißkörper sind als Kolloide bekanntlich nicht imstande, durch tierische Membranen zu diffundieren, während hohe Spaltprodukte des Eiweißmoleküls, Peptone, als Kristalloide dazu befähigt sind. Auf dieser Eigenschaft der Peptone, durch Membranen aus Fischblase, Pergamentpapier u. dgl. zu diffundieren, beruht eine Methode zum Nachweis proteolytischer Fermente. Auch diese Methode hat den Vorzug großer Einfachheit. Man bringt in einen Dialysierschlauch aus besonders präpariertem Pergamentpapier das zu untersuchende Serum mit einem vollständig blutfreien Eiweißkörper zusammen und hängt den Schlauch in ein Erlenmeyerkölbchen, das mit 15 ccm destillierten Wassers gefüllt ist. Der Inhalt der Dialysierhülse und der des Kölbchens werden zum Schutz gegen Fäulnis mit einer ½ cm hohen Schicht Toluol übergossen und dann das Gefäß eine bestimmte Zeit in den Brutschrank gestellt. Ist das Serum fermenthaltig, so hat sich unter der Einwirkung dieses Serums Pepton gebildet, das in das diffundierte Wasser hinüberdiffundiert sein muß und hier durch die Biuret- oder Ninhydrinreaktion nachgewiesen werden kann. Bei diesem Verfahren ist peinlichste Sauberkeit der Gefäße, Instrumente und Hände erforderlich, besonders bei Benutzung des Ninhydrins, das ein sehr empfindliches Reagenz auf Eiweiß, Peptone, Polypeptide und Aminosäuren ist. Da auch der Schweiß der Haut und die Epidermisschuppen stark auf Ninhydrin reagieren, faßt man die Dialysierhülse am besten nur mit ausgekochter Pinzette an. Die Intensität der Blaufärbung bei Anwendung der Ninhydrinreaktion gewährt eine Möglichkeit, den Abbau quantitativ zu verfolgen. Wenn man aber auf exakte Weise den Abbau in allen seinen Stadien verfolgen will, muß man sich des optischen Verfahrens bedienen.

Wie im Anfang erwähnt wurde, besitzt das normale Serum im allgemeinen keine proteolytischen und peptolytischen Fähigkeiten, — im allgemeinen, denn auch das Serum normaler Tiere spaltet bestimmte Eiweißabbauprodukte. Hinsichtlich dieser peptolytischen Fähigkeit ihres Serums bestehen bei den verschiedenen Tierklassen einige Unterschiede. So spaltet normales Kaninchenserum ziemlich rasch Glycyl-l-Tyrosin, während das Serum des Hundes dieses Dipeptid gar nicht oder nur sehr träge angreift. Andererseits vermag das normale Hundeserum höher zusammengesetzte Polypeptide zu spalten. So wird das Dipeptid Diglycyl-glycin von normalem Hundeserum in seine Komponenten zerlegt, wozu das Kaninchenserum seinerseits nicht fähig ist.

Eine besondere Ausnahmestellung nimmt das Meerschweinchenserum ein, denn es besitzt schon unter normalen Verhältnissen eine starke eiweißabbauende Fähigkeit gegenüber den verschiedensten Substanzen, die das Serum anderer Tiere gewöhnlich erst dann erlangt, wenn art- resp. blutfremdes Eiweißmaterial in den Kreislauf gelangt. Man ist geneigt, ob dieser auffallenden Tatsache an einen gewissen Zusammenhang mit dem reichen Komplementgehalt des Meerschweinchenserums zu denken.

In letzter Zeit hat Pincussohn uns mit der auffallenden Erscheinung bekannt gemacht, daß das normale Serum eines Tieres imstande ist, sein eigenes Organpepton energisch abzubauen. Pincussohn benutzte Pepton aus den Muskeln von Hunden, Pferden, Katzen, Füchsen und Menschen. Jedesmal wurde das körpereigene Pepton von dem entsprechenden normalen Serum abgebaut. Ganz besonders interessant wurden die Ergebnisse durch die Tatsache, daß das Hundeserum Fuchsmuskelpepton und das Fuchsserum Hundemuskelpepton spaltete, daß die artverwandten Sera sich demnach gleich verhalten.

Wenn nun manche normale Sera Polypeptide abbauen, kann man sich vorstellen, daß in dem Körpereiweiß des betreffenden Tieres dieselben Komplexe auftreten, die das Substrat enthält. Dabei braucht aber das betreffende Substrat an Spezifität gegen-

über dem Organismus kaum etwas einzubüßen. Das Ferment packt die Eiweißprodukte an irgendeiner ihm zugänglichen Stelle an, an einer Stelle, welche dieselben Komplexe aufweist, die in dem Serumeiweiß des serumspendenden Tiers vorhanden sind. Wenn wir das Gleichnis Emil Fischers anwenden wollen, nach dem sich Ferment zu Substrat wie Schlüssel zu Schloß verhält, können wir uns den Vorgang so vorstellen, daß dem Serum ein Substrat vorgeworfen wird, das aus einer Menge miteinander in Verbindung stehender Schlüssel zusammengesetzt ist. Wird irgendein Schloß geöffnet, ist die Verbindung in ihrer Einheit gesprengt, während die übrigen Komplexe dieser Verbindung durch die anderen unberührten Schlösser noch miteinander in Zusammenhang stehen und eventuell ihrerseits eine selbständige Wirkung entfalten können. Je höher molekular eine Verbindung ist, um so eher ist Aussicht vorhanden, daß irgendein Ferment auf einen der zahlreichen Komplexe eingestellt ist, vielleicht sind sogar die Komplexe mehrmals in einem solchen Substrat anzutreffen. Das Meerschweinchenserum müßte bei seiner energischen peptolytischen Wirkung mit einer besonders großen Menge von Schlüsseln ausgerüstet sein oder sie müßten nach Art des Dietrichs auf verschiedene Schlösser passen.

Es ist nun längst bekannt, daß das Licht unter Umständen wesentlichen Einfluß auf chemische Vorgänge gewinnen kann, und durch neuere Untersuchungen von Pincussohn ist festgestellt worden, daß auch auf den Stoffwechsel der Tiere das Licht in recht erheblicher Weise einwirken kann. Ganz besondere Modifikationen der Lichtwirkung lassen sich nun erzielen, wenn man versucht, durch Substanzen, die an sich in die Reaktion nicht eingreifen, also Katalysatoren im weiteren Sinne, die Lichtwirkung zu modifizieren. So hat Neuberg durch Zusatz von Eisen- und Mangansalzen chemische Reaktionen in verhältnismäßig kurzer Zeit auslösen können, deren Ablauf ohne diese eine unendlich längere Zeit beansprucht hätte. Tappeiner hat besonders durch sensibilisierende Farbstoffe unter Lichtwirkung biologische Effekte größter Intensität erreicht. Paramaecien und

andere Infusorien wurden in einer mit geringen Mengen solcher Farbstoffe versetzten Lösung schon im zerstreuten Tageslicht in kurzer Zeit abgetötet, während die Tiere, die sich in der gleichen Lösung befanden, aber dunkel gehalten wurden, ebenso wie die Tiere, die ohne Zusatz dieses Sensibilisators unter Lichtwirkung standen, nicht geschädigt wurden. Hausmann hat erhebliche Einwirkungen auf den Tierkörper beobachtet. Auch Fermente werden in zum Teil charakteristischer Weise durch solche Behandlung beeinflußt. Endlich wird auch der tierische Stoffwechsel im Licht unter Zusatz von solchen Sensibilisatoren erheblich stärker beeinflußt, als durch Licht allein, und zwar anscheinend im verschiedenen Sinne, je nach der Art des verwandten Sensibilisators.

Es interessierte nun, die Beeinflussung der Fermente im Organismus unter solchen Einflüssen an einem bestimmten Ferment zu studieren.

Ich habe deshalb die eiweißspaltenden Fermente des Kaninchenserums in normalem Zustande und die Veränderungen seiner peptolytischen Fähigkeit unter Sensibilisierung und Bestrahlung in seinem Verhalten gegenüber Kaninchenmuskel-, Pferdemuskel-, Seiden-, Gelatine- und Chapoteautpepton mittels der optischen Methode genau untersucht. Bei der Darstellung der Peptone richtete ich mich nach den Vorschriften Abderhaldens. Der Eiweißkörper resp. das vollständig entblutete und zerkleinerte Organ wurde mit der fünffachen Menge 70 % iger Schwefelsäure in der Kälte hydrolysiert und das Gemisch während des drei Tage langen Stehens wiederholt umgerührt. Hierauf wurde durch ein Tuch filtriert und das mit der zehnfachen Menge destillierten Wassers verdünnte Filtrat mit Baryumhydrat neutralisiert. Nun wurde wieder gut filtriert und das Filtrat bis zu dünner Sirupkonsisenz eingeengt. Dieser Rückstand wurde mit der hundertfachen Menge Methylalkohol übergossen und dann gekocht. Die noch siedend heiße Lösung wurde darauf in die fünffache Menge kalten Aetylalkohols hineinfiltriert. Im Eisschranke setzte sich das ausgefallene Pepton zu Boden. Der

Alkohol wurde abdekantiert und der Rückstand nochmals mit absolutem Alkohol verrührt. Nach Erhärten des Peptons im Eisschrank wurde der Rückstand im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet.

Meine Versuchsanordnung war stets die gleiche und ist im experimentellen Teil angegeben. Die von Abderhalden angegebenen Vorsichtsmaßregeln wurden strikte befolgt.

Wie zu erwarten war, erhielt ich beim Kaninchenmuskelpepton einen deutlichen Abbau. Es zeigte sich ferner, daß beim Vergleiche vieler immer gleichartiger Kurven das normale Kaninchenserum auch die anderen von mir benutzten Peptone, abgesehen vom Seidenpepton, in stärkerem oder schwächerem Maße angreift. Besonders auffallend war es, daß das normale Kaninchenserum Chapoteautpepton fast ebenso stark abbaut wie sein eigenes Muskelpepton. Ich habe bei sämtlichen Versuchen einen Abbau und übereinstimmende Kurven erhalten. Diese Erscheinung kann man sich damit erklären, daß Chapoteautpepton ein besonders hoch molekularer Eiweißkörper ist, der durch seine große Zahl von Komplexen, deren Gruppen vielleicht mehrmals wiederkehren, den Fermenten mannigfache Gelegenheit zum Angreifen gibt. Nach Gruber soll übrigens das Serum stark abgemagerter Kaninchen einen besonders hohen Fermentgehalt aufweisen.

Zur Sensibilisierung benutzte ich nun an Farbstoffen:

Methylenblau med. (Höchst),
Eosin, wasserlöslich, gelblich,
Dichloranthracendisulfosaures Natrium.

An Lichtquellen gebrauchte ich für einen Teil der Versuche eine starke Bogenlampe, für die anderen Versuche eine 2000 NK. starke Metallfadenlampe (Nitralampe AEG.), und dazu eine Quecksilberlampe in Glasrohr von 1000 NK. nach Cooper-Hewitt.

Die Farbstoffe habe ich in 0,5—2 % iger Lösung weißen Tieren unter die Haut gespritzt.

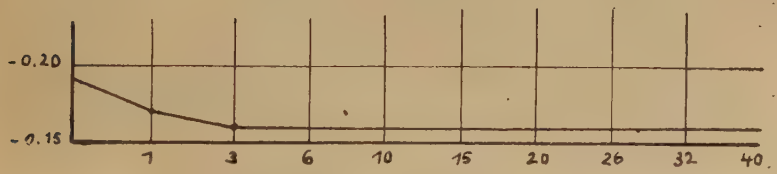
Experimenteller Teil.

Versuche mit Gelatinepepton.

Angesetzt wurde jedesmal:
0,5 ccm Serum,
1,0 ccm 5%ige Gelatinepeptonlsg.,
1,0 ccm physiolog. Kochsalzlsg.

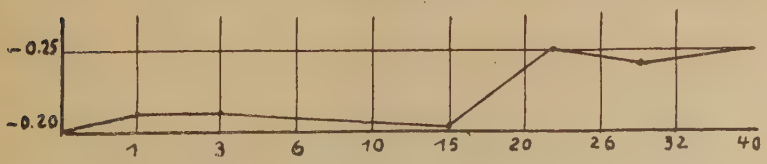
Versuch I (Tier I).

Normale Kurve des unbehandelten Tieres:



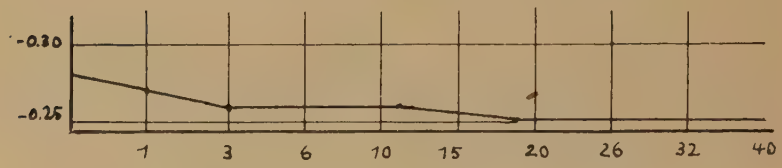
6. X. 1 ccm 0,5%ige Methylenblaulösung subkutan injiziert. Tier 6½ Stunden unter Bogenlicht.

7. X. Morgens 1 ccm Methylenblaulsg. subk. Nach 4 Stunden Licht Blutentnahme:



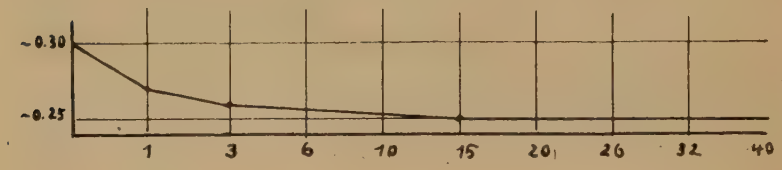
Weiter bestrahlt.

8. X. 1 ccm Methylenblaulsg. subk. 6 Stunden Licht.
9. X. 6 Stunden unter Bogenlicht; Blutentnahme:



Weitere 6 Stunden bestrahlt.

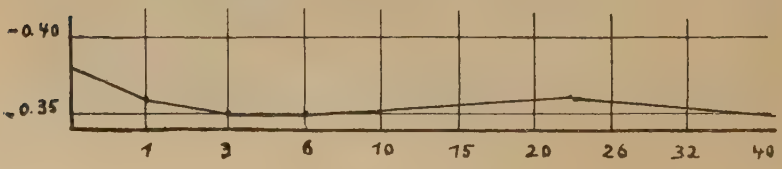
Hierauf wird das Tier 8 Tage in Ruhe gelassen. Dann Blutentnahme:



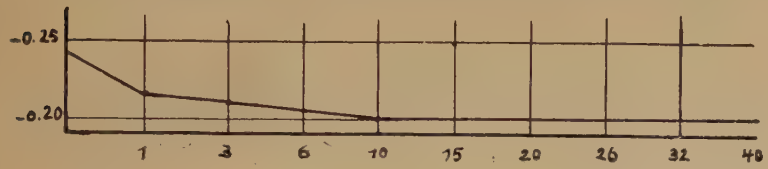
Die Spaltung des Gelatinepeptons wird also zunächst modifiziert, indem die Drehungsrichtung sich ändert. Die Wirkung geht jedoch verloren.

Versuch II (Tier I).

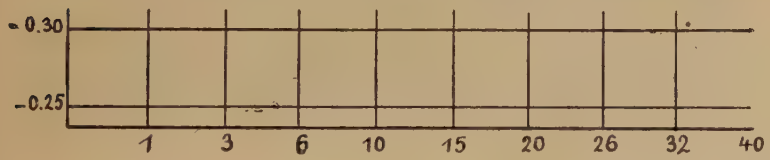
20. X. Demselben Tiere werden 5 ccm 1 ½ ige Eosinlsg. subk. injiziert. 6½ Stunden Bogenlicht.



32. X. 5 ccm Eosin. Dunkel gehalten.
24. X. Dasselbe. 7 Stunden bestrahlt. Blutentnahme:



Weitere 3 Stunden Licht.
25. X. 5 ccm Eosin. Einen Teil des Tages unter Licht.
26. X. 8 Stunden bestrahlt.
27. X. 5 ccm Eosin. 3 Stunden Licht. Blutentnahme:



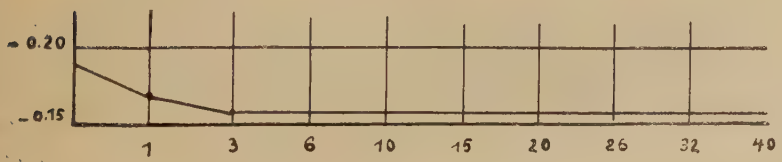
Es wurde demnach die Drehung zuerst verstärkt, bei weiterer Behandlung das Serum inaktiv.

Versuch III (Tier III).

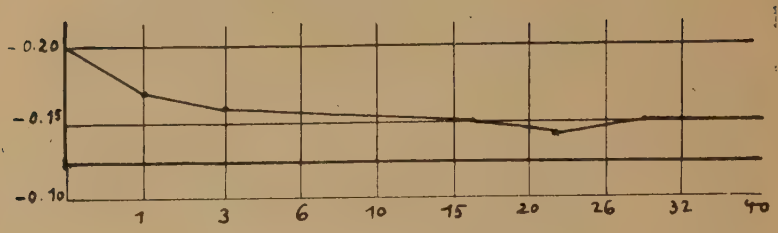
Weitere Versuche mit Gelatinepepton.

Das Tier wird vom 5. II. bis 26. II. wiederholt mit 5 ccm ½ %iger Eosinlösung gespritzt und mit 2000 kerziger Nitralampe + 1000 kerziger Quecksilberlampe bestrahlt.

Normale Kurve:



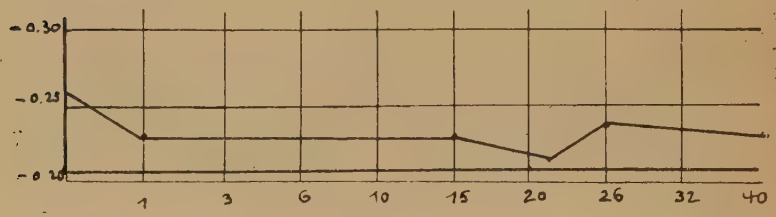
Kurve nach der Behandlung:



Es wurde also keine wahrnehmbare Abweichung der Drehung beobachtet.

Das Tier wird 3 Tage in Ruhe gelassen.

2. III. Blutentnahme:

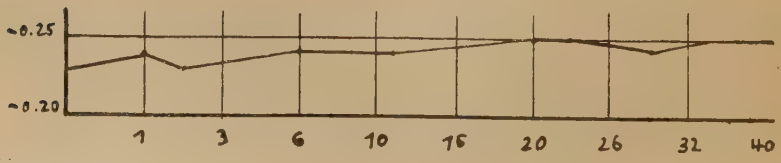


Darauf 5 ccm 1 % iges Eosin subk. injiziert. 8 Stunden mit beiden Lampen intensiv bestrahlt.

3. III. 5 ccm 1% ig. Eosin subk., bis abends beide Lampen.

4. III. 5 ccm 1 % iges Eosin subk. Beide Lampen brennen. Auch über Nacht bestrahlt.

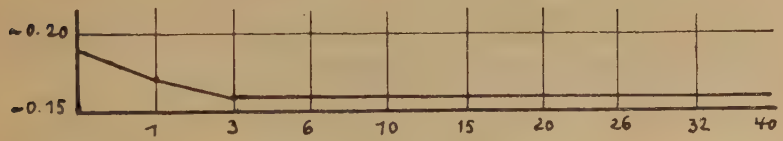
5. III. Tags bestrahlt 8 Stunden. Nachts bestrahlt bis 6. III. früh. Dann Blutentnahme:



Wir erhielten also wieder zuerst eine stärkere Drehung, hierauf eine deutliche Hemmung, ferner eine geringe Aenderung der Drehungsrichtung.

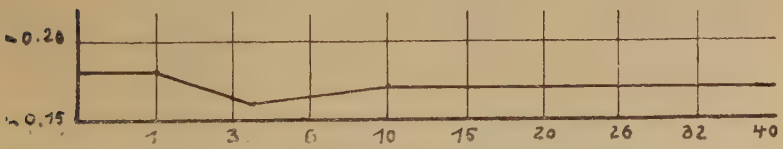
Versuch IV (Tier IV und IVa).

Die Tiere wurden mit dichloranthracendisulfosaurem Natrium in ½ %iger Lösung gespritzt und mit Bogenlicht bestrahlt. Normale Gelatinekurve:



24. X. 5 ccm Anthrachinon subk. 6 Stunden unter Bogenlicht.

25. X. Blutentnahme:

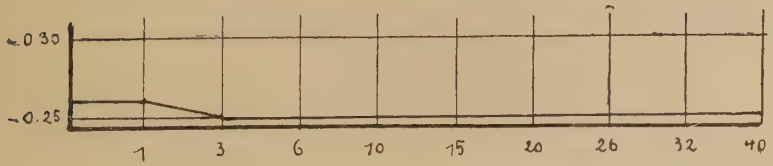


Tier weiter bestrahlt.

26. X. 5 ccm Anthrachinon subk. 6 Stunden Licht.

27. X. 5 Stunden Licht.

28. X. Blutentnahme.



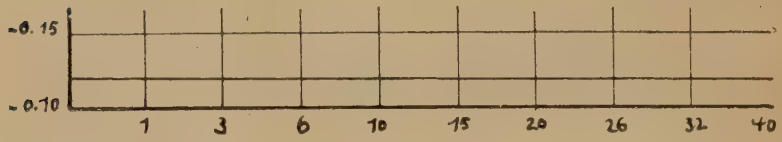
Bei einem zweiten Tier (IVa), das ebenso behandelt wurde wie Tier IV, fielen die Kurven entsprechend aus, d. h. nach kurzer Zeit eine Hemmung der Drehung. Auffallend war, daß beide Tiere unter fallender Leukozytenzahl (s. Tabelle) in knapp 3 Wochen zugrunde gingen.

Versuche mit Seidenpepton.

Angesetzt wurde immer:
0,5 ccm Serum,
1,0 ccm 5 % ige Seidenpeptonlösung,
1,0 ccm physiolog. Kochsalzlsg.

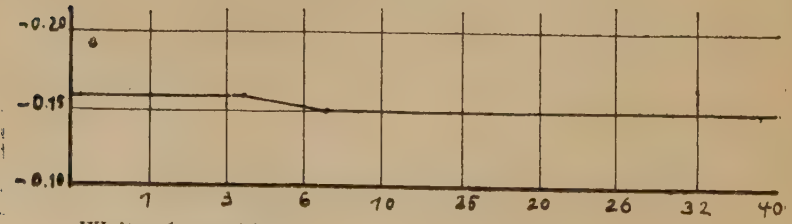
Versuch V (Tier I).

Normale Kurve des unbehandelten Tieres:



6. X. 1 ccm 0,5 % ige Methylenblaulsg. subk. 6½ Stunden unter Bogenlampe.

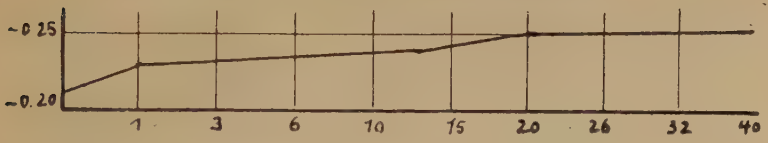
7. X. Morgens 1 ccm Methylenblaulsg. subk. Nach 4 Stunden Licht Blutentnahme:



Weiter bestrahlt.

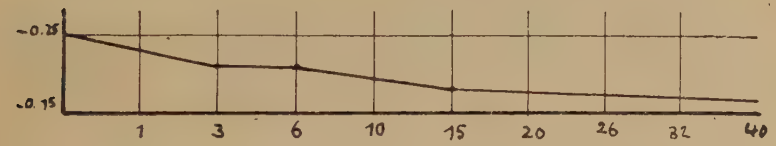
8. X. 1 ccm Methylenblaulsg. subk. 6 Stunden Bogenlampe.

9. X. 6 Stunden Licht. Dann Blutentnahme.



Weitere 6 Stunden bestrahlt.

Hierauf wurde das Tier 8 Tage in Ruhe gelassen. Dann Blutentnahme:



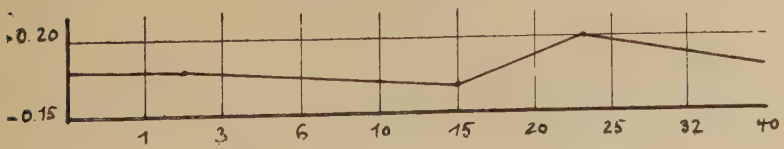
Nachdem also zunächst kein Effekt zu konstatieren war, erhält bei weiterer Behandlung das Serum spaltende Eigenschaften.

Versuch VI (Tier I).

Normale Seidenpeptonkurve s. o.

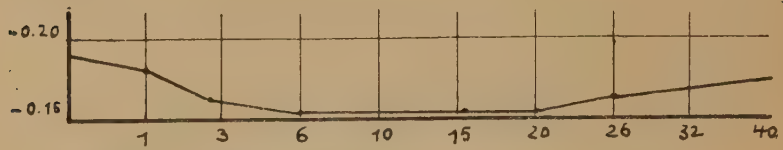
20. X. Demselben Tier 5 ccm 1 %ige Eosinlsg. subk. injiziert. 6½ Stunden Bogenlicht.

21. X. 7 Stunden Licht, Blutentnahme:



23. X. 5 ccm Eosin. Dunkel gehalten.

24. X. 5 ccm Eosin. 7 Stunden unter Bogenlampe. Blutentnahme:

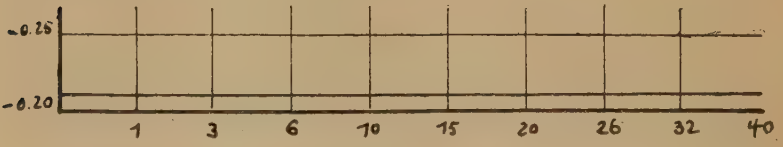


Weitere 3 Stunden Licht.

25. X. 5 ccm Eosin. Einen Teil des Tages bestrahlt.

26. X. 8 Stunden unter Bogenlampe.

27. X. 5 ccm Eosin subk. 3 Stunden Licht, dann Blutentnahme:

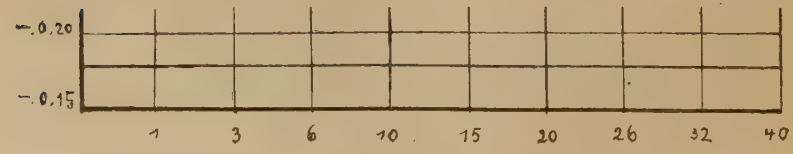


Bei Fortsetzung der Behandlung mit Eosin erfolgte schließlich wieder eine Hemmung.

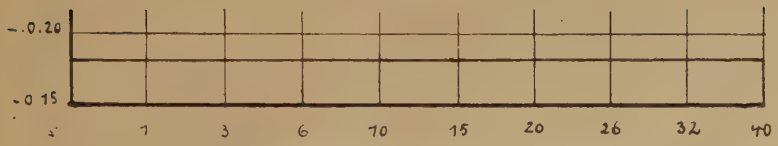
Versuch VII (Tier II).

Ein Tier wurde vom 29. XII. 13 bis 20. I. 14 fast täglich mit 2—3 ccm Eosinlösung gespritzt und dunkel gehalten.

Kurve zu Beginn der Behandlung:



Kurve nach der Behandlung:

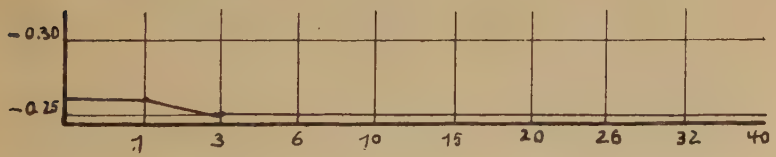


D. h., die Drehung ist nicht im geringsten beeinflußt worden.

Versuch VIII (Tier III).

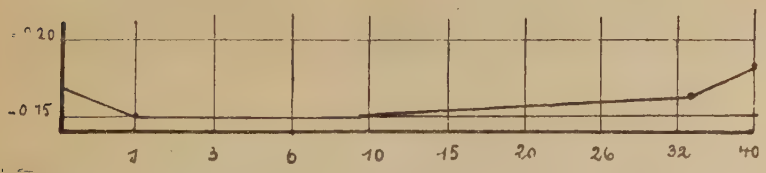
Das Tier wurde mit Eosinlösung gespritzt und mit der 2000 kerzigen Nitralampe + 1000 kerzigen Quecksilberlampe bestrahlt.

Normale Kurve:



Vom 5. II. bis 19. II. wird das Tier wiederholt mit 5 ccm ½ %iger Eosinlösung gespritzt und fast täglich mit beiden Lampen bestrahlt.

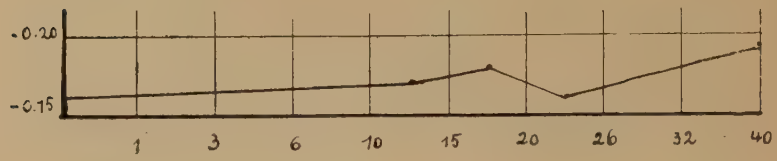
Kurve am 19. II.:



Vom 19. II. bis 26. II. bekommt das Tier dreimal 5 ccm

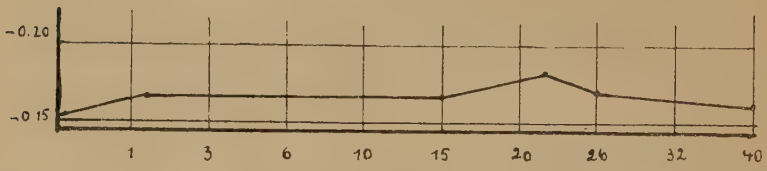
1 % ige Eosinlösung subk. eingespritzt und wird, mit Ausnahme vom 23. II. und 24. II. täglich mit beiden Lampen bestrahlt.

Kurve am 26. II.:



Vom 27. II bis 2. III. wird das Tier in Ruhe gelassen.

Kurve am 3. III.:

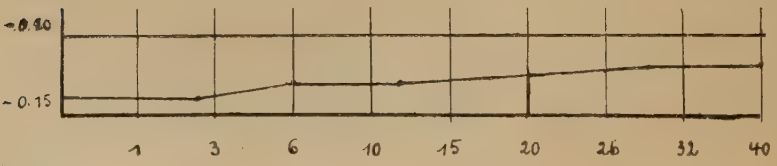


3. III. 5 ccm 1 % ige Eosinlsg. subk. 8 Stunden mit beiden Lampen belichtet.

4. III. 5 ccm Eosin subk. Mit beiden Lampen Tag und Nacht bestrahlt.

5. III. Tagüber bestrahlt bis nächsten Morgen (auch die Nacht hindurch).

Kurve am 6. III.:



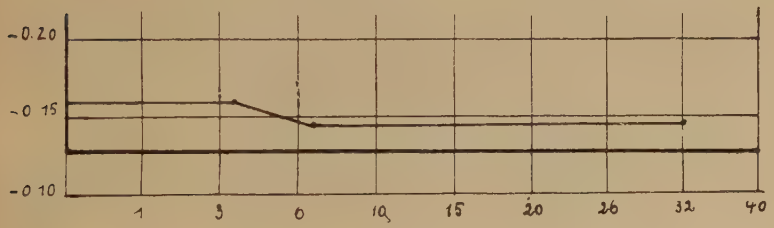
Demnach wurde auch bei diesen Versuchen ein — wenn auch geringer — Effekt erzielt. Wieder geringe Aenderung der Drehungsrichtung.

Versuch IX (Tier IV und IVa).

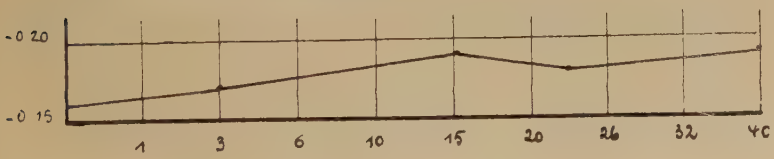
Das eine Tier wurde vom 24. X. bis 30. X. wiederholt mit 1 ccm ½ %iger Dichloranthracendisulforaurem-Natriumlsg. wiederholt gespritzt und täglich mit der Bogenlampe bestrahlt.

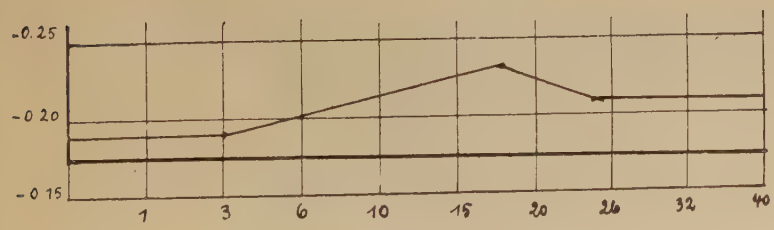
Mit dem andern Tier wurde vom 4. XII. bis 11. XII. ebenso verfahren.

Kurve vor der Behandlung:



Kurve nach der Behandlung:



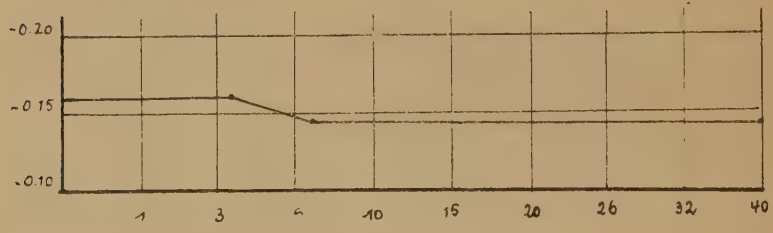


In den ersten Tagen wurde die Kurve gar nicht beeinflußt. Am Schluß der Behandlung erfolgten dann die angegebenen Drehungen.

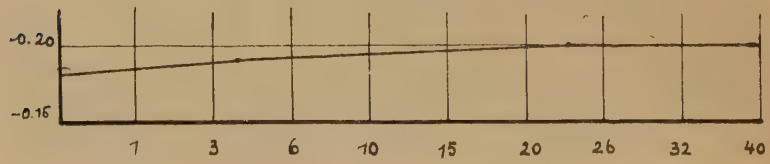
Versuch X (Tier V).

Bei dem Tier, das vom 11. XII. 13 bis 3. I. 14, abgesehen von einer Pause vom 20. XII. bis 30. XII., täglich mit 2—5 ccm Anthrachinonlsg. gespritzt, aber dunkel gehalten wurde, konnte eine merkliche Beeinflussung der Kurve nicht wahrgenommen werden.

Normale Kurve:



Kurve am Schluß der Behandlung:



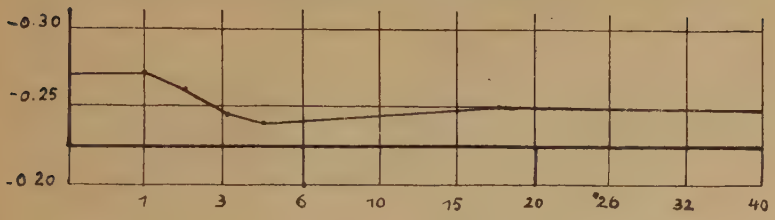
Versuche mit Pferdemuskelpepton.

Bei jedem Versuch wurde angesetzt:
0,5 ccm Serum,
1,0 ccm 5 %ige Pferdemuskelpeptonlsg.,
1,0 ccm physiolog. Kochsalzlösung.

Versuch X (Tier I).

Das Tier wird mit 0,5 %iger Methylenblaulösung, dann mit 1 %iger Eosinlösung gespritzt und mit Bogenlicht bestrahlt.

Normale Kurve mit Pferdemuskelpepton:

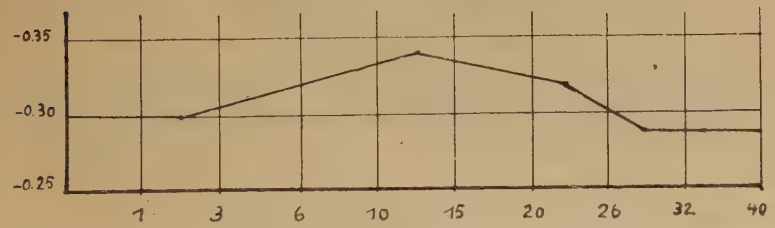


Während der Behandlung mit Methylenblau war kein Einfluß auf die Drehung zu beobachten.

Dasselbe Tier bekommt nun Eosin eingespritzt.

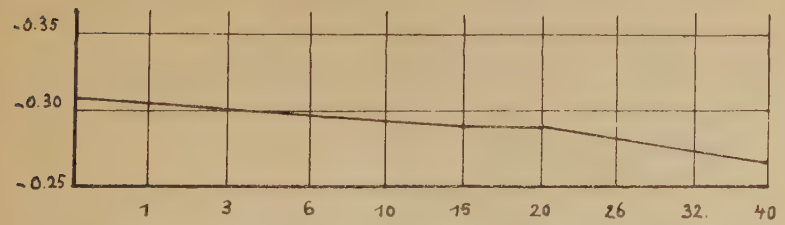
20. X. 5 ccm 1 % iger Eosinlsg. subk. 6 Stunden Bogenlicht.

21. X. 10 Stunden Bogenlicht. Blutentnahme:



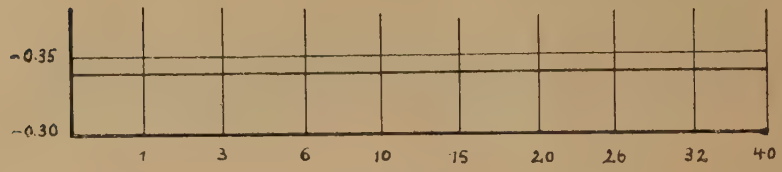
23. X. 5 ccm Eosinlsg. subk. Dunkel gelassen.

24. X. 5 ccm Eosinlsg. 8 Stunden Licht. Blutentnahme:

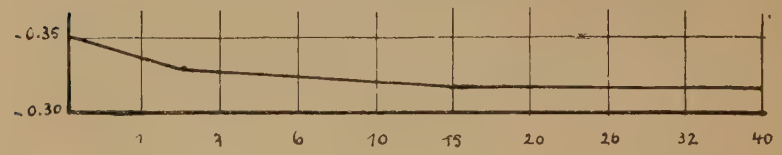


25. X. 5 ccm Eosin subk. Einen Teil des Tages unter Bogenlicht.

26. X. 8 Stunden unter Bogenlicht.
27. X. 5 ccm Eosin. Nach 3 Stunden Licht Blutentnahme.



29. X. 5 ccm Eosin subk. 7 Stunden Licht.
30. X. 5 ccm Eosin subk. 8 Stunden Licht. Blutentnahme.

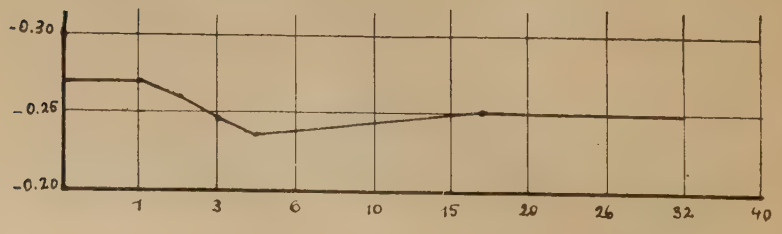


Wie man auch hier sieht: Zuerst eine verstärkte Drehung, hierauf eine Hemmung. Zum Schluß geht die Wirkung verloren.

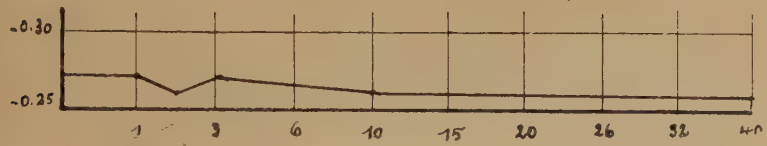
Versuch XI (Tier III).

Zur Injektion wird zuerst ½ %ige, dann 1 %ige Eosinlösung verwandt. Bestrahlt wird mit 2000 kerziger Nitralampe und 1000 kerziger Quecksilberlampe.

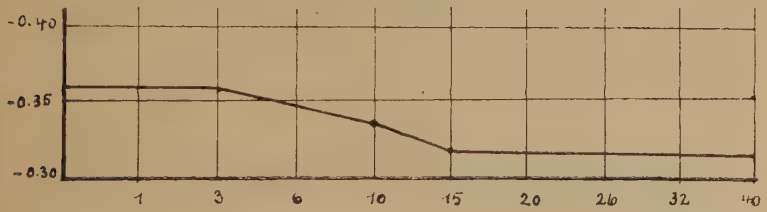
Normale Kurve:



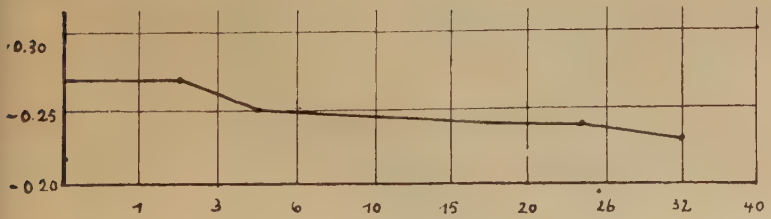
5. II. 5 ccm ½ %iger Eosinlösung. 7 Stunden stark belichtet. Abends Blutentnahme.



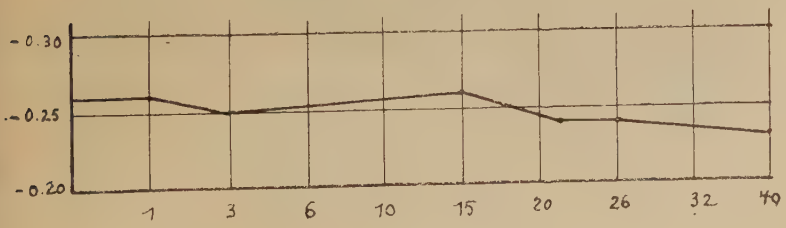
Vom 6. II. bis 14. II. wird mit einer Unterbrechung von 2 Tagen täglich mit 5 ccm ½ %iger Eosinlösung gespritzt und das Tier mit beiden Lampen belichtet.



16. II. bis 26. II. Außer am 22. u. 23. II. täglich Injektion von 5 ccm zuerst ½ %iger, dann 1 %iger Eosinlösung und starke Belichtung.



27. I. bis 2. III. wird pausiert.

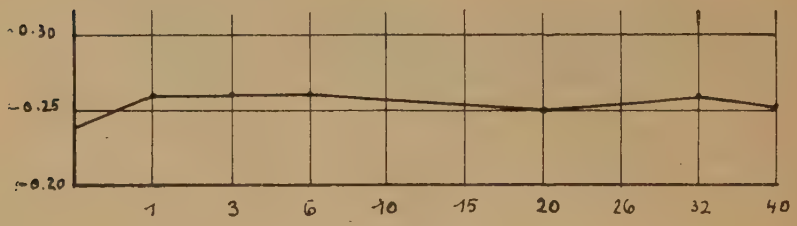


3. III. 5 ccm 1 %iger Eosinlsg. subk. 8 Stunden mit beiden Lampen belichtet.

4. III. 5 ccm Eosin subk. Mit beiden Lampen Tag und Nacht bestrahlt.

5. III. Tag und Nacht bestrahlt.

Kurve am 6. III.:



Wir gewinnen demnach unter dem Einflusse der Behandlung auch hier wieder zuerst eine verstärkte Drehung, dann eine Abschwächung des Serums. Auffallend ist bei diesem Versuch der Fortfall der Drehung gleich zu Beginn der Behandlung.

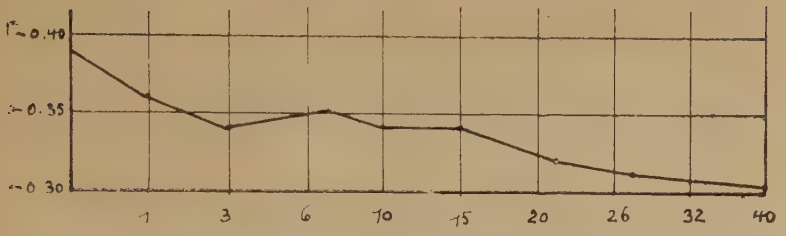
Versuche mit Kaninchenmuskelpepton.

Angesetzt wurde jedesmal:
0,5 ccm Serum,
1,0 ccm 5 %iger Kaninchenmuskelpeptonlsg.,
1,0 ccm physiolog. Kochsalzlösung.

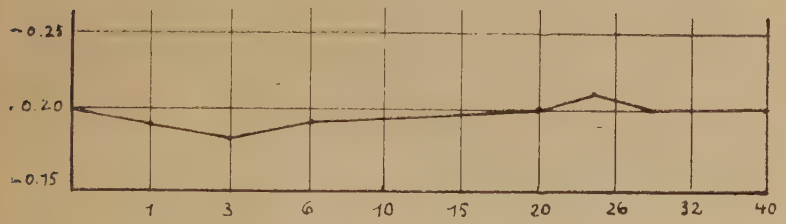
Versuch XII (Tier III).

Das Kaninchen wurde mit ½—1 %iger Eosinlsg. gespritzt und mit den beiden starken Lampen bestrahlt (Nitralampe + Quecksilberlampe).

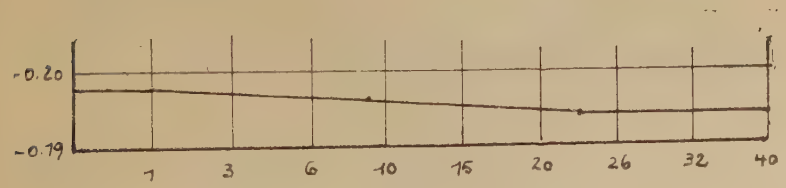
Normale Kurve mit Kaninchenmuskelpepton:



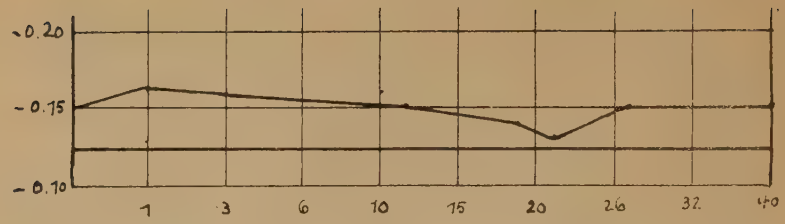
5. II. 5 ccm ½ %iger Eosinlsg. subk. injiziert. 7 Stunden intensiv bestrahlt. Blutentnahme:



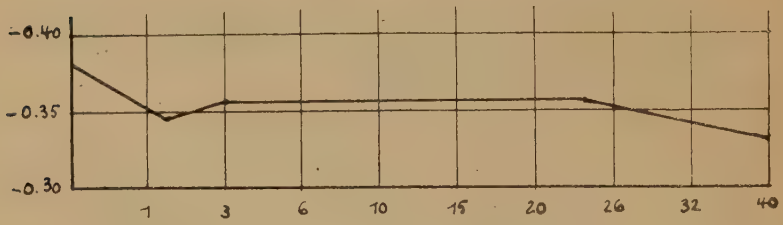
6. II. bis 14. II. mit Unterbrechung von 2 Tagen täglich 5 ccm ½ %iger Eosinlösung subk. eingespritzt und mit beiden Lampen belichtet.



16. II. bis 26. II. Es werden, ausgenommen am 22. und 23. II., täglich 5 ccm zuerst ½ %iger, dann 1 %iger Eosinlsg. injiziert. Außer an den beiden genannten Tagen täglich starke Bestrahlung des Tieres.



27. II. bis 2. III. wird das Tier in Ruhe gelassen.

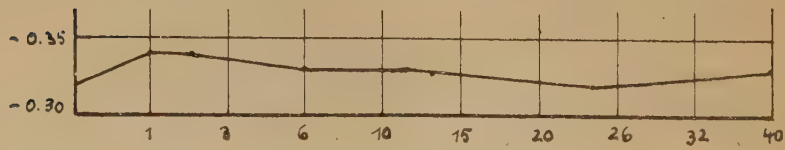


3. III. 5 ccm 1 %iger Eosinlsg. injiziert. 8 Stunden mit beiden Lampen bestrahlt.

4. III. 5 ccm Eosin subk. Tag und Nacht intensiv belichtet.

5. III. 5 ccm Eosin subk. Weiter Tag und Nacht bestrahlt.

Kurve am 6. III.:



Man erkennt hier wieder eine Modifikation der Drehung in dem Sinne, daß nach kurzer Behandlung eine deutliche Hemmung der Fermentwirkung des Serums eintritt.

Nach den drei Ruhetagen wieder annähernd normale Kurve.

Versuche mit Chapoteautpepton.

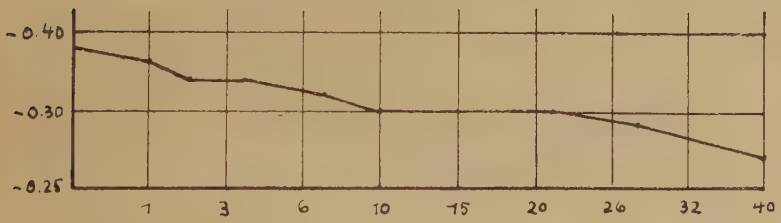
Es wurden angesetzt:

0,5 ccm Serum,
1,0 ccm 5 % iger Chapoteautpeptonlsg.,
1,0 ccm physiolog. Kochsalzlsg.

Versuch XIII (Tier II).

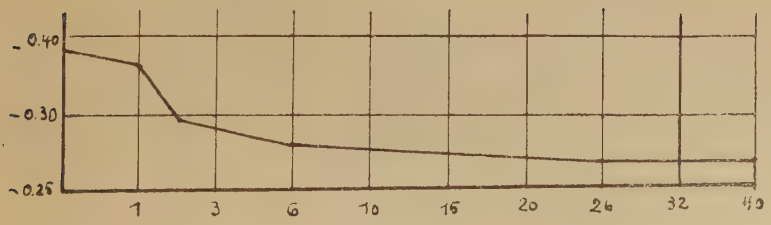
Zunächst wurden einige Versuche mit dem dunkelgehaltenen Eosintier gemacht:

Normale Chapoteautkurve:



Das Tier wird vom 29. XII. 13 bis 9. I. 14 mit häufig wiederholten Injektionen von 2—5 ccm einer 1% igen Eosinlsg. behandelt und dunkel gehalten.

Kurve am 9. I.:



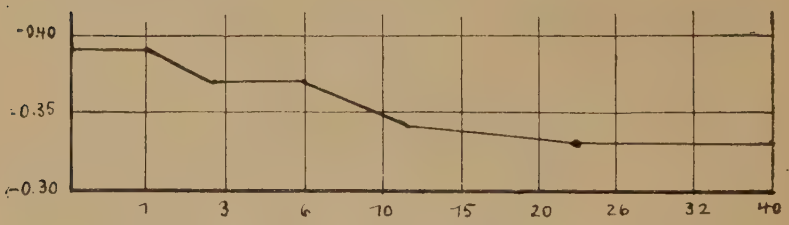
Bei weiterer Behandlung konnte kaum eine wesentliche Drehungsänderung konstatiert werden.

Versuch XIV (Tier III).

Behandlung: Eosineinspritzungen. Intensive Bestrahlung mit Nitralampe und Quecksilberlicht.

5. III. 5 ccm ½ %iger Eosinlsg. subk. injiziert. 7 Stunden mit beiden Lampen stark belichtet.

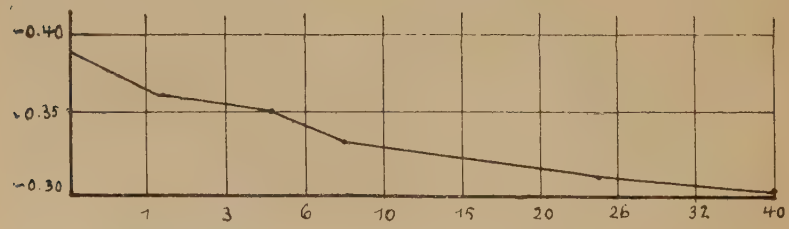
Kurve am 6. III.:



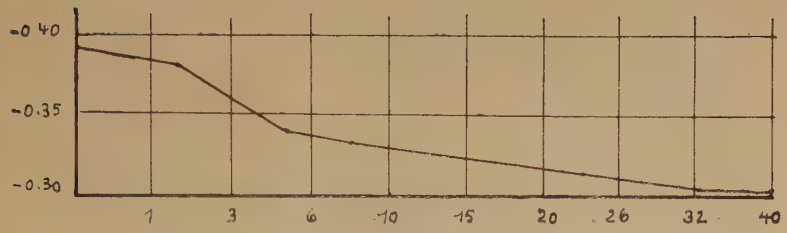
(Normale Kurve s. vorigen Versuch.)

6. II. bis 14. II. Mit Ausnahme von 2 Tagen täglich Injektion von 5 ccm ½ %iger Eosinlösung und Belichtung mit beiden Lampen.

Kurve am 14. II.:

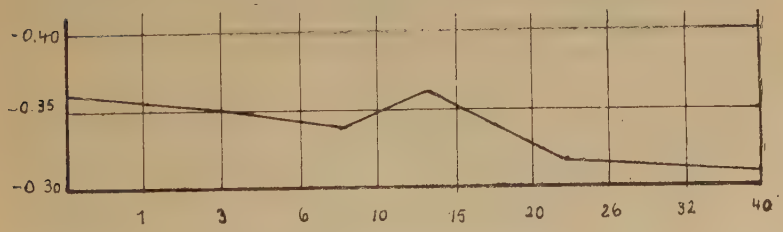


16. II. bis 18. II. Dieselbe Behandlung.
Kurve am 19. II.:

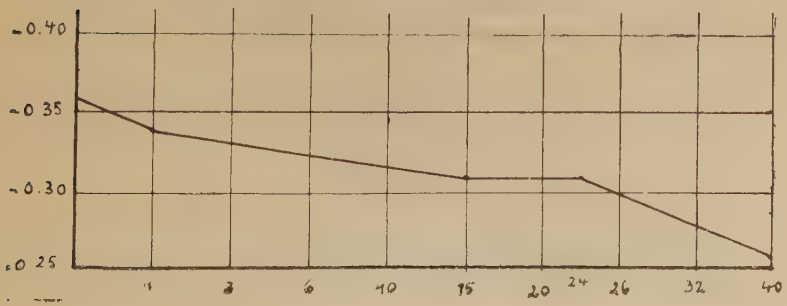


Bis zum 26. II. werden, ausgenommen 22. und 23. II., täglich zuerst ½-, dann 1 %iges Eosin (je 5 ccm) injiziert und das Tier stark belichtet.

Kurve am 26. II.:



27. II. bis 2. III. Tier in Ruhe gelassen.
Kurve am 3. III.:

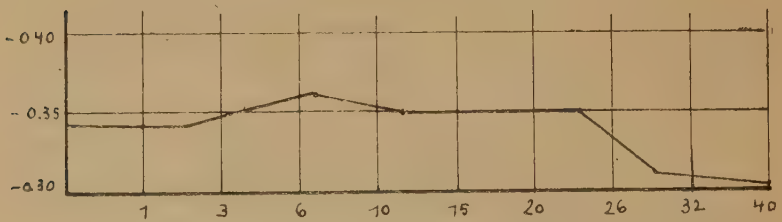


3. III. 5 ccm 1 %ige Eosinlösung subk. 8 Stunden mit beiden Lampen bestrahlt.

4. III. 5 ccm Eosin subk. Tag und Nacht unter Licht.

5. III. 5 ccm Eosin subk. Tag und Nacht bestrahlt.

Kurve am 6. III.:



Zuerst erfolgte wieder die öfter beobachtete Verstärkung der Drehung in den ersten Behandlungstagen, die nach den Ruhetagen wiederkehrt. Zuletzt trat dann eine deutliche Aenderung der Drehungsrichtung und eine Hemmung ein.

Ergebnisse der Leukozytenzählungen bei den einzelnen Versuchen.

Bei jeder Blutentnahme wurden die Leukozyten gezählt, zum Teil auch öfter. Die einzelnen Tagesdaten sind nicht noch einmal angegeben, die Nummerierung der Tiere ist dieselbe.

Tier I [5000 Lenkozyten].

1 ccm ½ %ige Methylenblaulsg. subk. Bogenlampe.

1 ccm „ „ „ „

7600 weiße.

1 ccm ½ %ige Methylenblaulsg. Bogenlampe.

Bogenlampe.

10 900 weiße.

8 Tage Pause.

7 400 weiße.

Jetzt 5 ccm 1 %iges Eosin subk. Bogenlampe.

Bogenlampe.

13 000 weiße.

5 ccm Eosin subk. Dunkel gehalten.

5 ccm „ „ Bogenlampe.

9500 weiße.

Bogenlampe.

Bogenlampe.

Bogenlampe.

5 ccm Eosin subk. Bogenlampe.

5 ccm „ „ „

11 800 weiße.

Tier II [6800 Leukozyten].

1 ccm 1% iges Eosin subk. Immer dunkel gehalten.

2 ccm 1% iges „ „

Pause.

3 ccm 1 % Eosin subk.

2 ccm 1 % „ „

Die nächsten 5 Tage je 2 ccm Eosin.

7800 weiße.

In den nächsten 5 Tagen 2 × 2 ccm Eosin.

8400 weiße.

Tier III [8500 weiße].

5 ccm ½ % Eosin subk. Mit Nitralampe und Quecksilberlicht bestrahlt (6 Stunden).

8 Stunden beide Lampen.

2 Tage Pause.

8 Stunden beide Lampen.

5 ccm ½ % Eosin. 10 Stunden beide Lampen.

10 000 weiße.

1 Tag Pause.

5 ccm ½ % Eosin subk. 8 Stunden beide Lampen.

8 Stunden Licht, dann nachts bestrahlt.

Nur mit Nitralampe bestrahlt.
5 ccm 1 % Eosin. 6 Stunden beide Lampen.
5 ccm 1 % „ 8 „ „ „
5 ccm 1 % „ 8 „ „ „
1 Tag Pause.
5 ccm Eosin. 9 Stunden beide Lampen.
8000 weiße.
Tagsüber Licht.
Drei Tage Pause.
8200 weiße.
5 ccm Eosin, 8 Stunden beide Lampen.
5 ccm Eosin, Tag und Nacht beide Lampen.
5 ccm Eosin, Tag und Nacht beide Lampen.
Beide Lampen 6 Stunden.
10 000 weiße.

Tier IV [9300 Leukozyten].

5 ccm ½ %ige Anthrachinonlsg. subk. 6 Std. Bogenlmp.
5 ccm „ „ „ Licht.
Bogenlampe 8 Stunden.
5300 weiße.
5 ccm Anthrachinon. 7 Stunden Licht.
5 ccm „ 8 „ „
5450 weiße.
Nach ein paar Tagen Tier †.

Tier IVa [9000 Leukozyten].

1 ccm Anthrachinonlsg. subk. 18 Std. Licht (Bogenlmp.).
2 ccm „ „ Tagüber Licht.
7800 weiße.
Dunkel gehalten.
2 ccm Anthrachinonlsg. subk. Dunkel.
2 ccm „ „ Tagüber Bogenlampe.
3900 weiße.
Ein paar Tage später Tier †.

Tier V [4800 Leukozyten].

Wird stets dunkel gehalten!
2 ccm ½ %ige Anthrachinonlsg. subk.
2 ccm „ „ „
2 ccm „ „ „
5300 weiße.
4 ccm Anthrachinon.
4½ ccm „
6200 weiße.
3 ccm Anthrachinon.
10 000 weiße.
Pause (zirka 10 Tage).
8000 weiße.
2 ccm Anthrachinon.
7800 weiße.
1 Tag Pause.
2 ccm Anthrachinon.
8200 weiße.
Am nächsten Tag:
7600 weiße.
2 ccm Anthrachinon subk.
2 ccm „ „
7600 weiße.
Dasselbe 3 Tage lang.
7900 weiße.

Es war auffallend, daß die beiden belichteten Anthrachinontiere schon nach kurzer Behandlung einen deutlich kranken Eindruck machten und bald zugrunde gingen, während die Zahl ihrer Leukozyten stetig fiel. Das andere dunkel gehaltene Tier, dem kaum weniger Blut abgenommen wurde wie den eingegangenen Tieren, blieb bei steigender Leukozytenzahl die ganze Zeit hindurch frisch und munter. —

Die angeführten Versuche ergeben kein ganz einheitliches Bild insofern, als verschiedene Modifikationen der Drehung

beobachtet wurden; vor allem liefen die Kurven unter Bestrahlung oftmals in anderer Richtung als beim unbehandelten Tier. Es ist daher wohl anzunehmen, daß unter der Wirkung der Belichtung nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Veränderungen auftreten in dem Sinne, daß der Abbau der Substrate anscheinend in verschiedener Richtung vor sich geht. Weitere Versuche, die am zweckmäßigsten mit Polypeptiden auszuführen wären, bei denen man ja einen klareren Einblick in den Mechanismus der Spaltung erhält, müßten hierüber weitere Klarheit schaffen. Als sicheres Resultat scheint sich aber zu ergeben, daß die fermentative Wirkung von Seren, die an sich spalten, durch die bei meinen Versuchen benutzte Behandlung gehemmt wird, und daß andererseits, wenigstens während gewisser Zeit, durch die Lichtbestrahlung mit sensibilisierenden Farbstoffen Fermentwirkungen im Serum ausgelöst werden, welche es vorher nicht besaß.

Ein Zusammenhang zwischen fermentativer Spaltung und Leukozyten besteht nach meinen Versuchen nicht, was für die Anschauung spricht, daß die im Serum unter verschiedenen Bedingungen beobachteten Fermente zu den Leukozyten nicht in Beziehung stehen.

Die Versuche wurden im chemischen Laboratorium der II. medizinischen Klinik der Kgl. Charité-Berlin (Geh.-Rat Prof. Dr. Kraus) unter Leitung von Herrn Dr. Ludwig Pincussohn angestellt.

Herrn Dr. Pincussohn spreche ich für die Anregung zur vorliegenden Arbeit, für freundliche Ratschläge und Hilfe bei den Versuchen sowie für die Durchsicht der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

1. Abderhalden und Pincussohn, Ueber den Gehalt des Kaninchen- und Hundeplasmas an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. Z. f. physiol. Chemie 61, 200 (1909.
2. Abderhalden und Weichardt, Ueber den Gehalt des Kaninchenserums an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. II. Z. f. physiol. Chemie 61, 426 (1909).
3. Abderhalden und Pincussohn, Ueber den Gehalt des Hundeblutserums an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. III. Z. f. physiol. Chemie 62, 243 (1909).
4. Abderhalden und Junnisch, Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode. V. Z. f. physiol. Chemie 64, 423 (1910).
5. Abderhalden und Israël, Dasselbe, VI. Z. f. physiologische Chemie 64, 426 (1910).
6. Abderhalden und Sluswijk, Dasselbe, VII. Z. f. physiol. Chemie 64, 127 (1910).
7. Abderhalden und Pincussohn, Dasselbe, IX. Z. f. physiol. Chemie 64, 433 (1910).
8. Dieselben, Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode. IV. Z. f. physiol. Chemie 64, 100 (1910).
9. Dieselben, Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode. X. Z. f. physiol. Chemie 66, 88 (1910).
10. Abderhalden und Schilling, Serologische Untersuchungen mit Hilfe der optischen Methode. Z. f. physiol. Chemie 71, 385 (1911).

11. Abderhalden und Kämpf, Serologische Untersuchungen mit Hilfe der optischen Methode. Z. f. physiol. Chemie. 71, 421 (1911).
12. Roua und Michaelis, Untersuchungen über den pacenteralen Eiweißstoffwechsel. Pflug. Arch. 123, 406 (1908).
13. Abderhalden und Pincussohn, Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode. XIII. Z. f. physiol. Chemie 71, 110 (1911).
14. G. B. Gruber, Peptolytische Fermente und Immunstoffe im Blut. Z. f. Immunitätsforsch. 7, 762 (1910).
15. Abderhalden, Freund und Pincussohn, Serologische Untersuchungen mit Hilfe der optischen Methode während der Schwangerschaft und speziell bei Eklampsie. Prakt. Ergebn. d. Geburtsh. und Gynäkol. II. 2, 367 (1910).
16. Abderhalden und Brahm, Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode. VIII. Z. f. physiol. Chemie 64, 429 (1910).
17. Abderhalden und Kapfberger, Dasselbe, XI. Z. f. physiol. Chemie 69, 23 (1910).
18. Abderhalden und Rathsmann, Dasselbe, XIV. Z. f. physiol. Chemie 71, 367 (1910).
19. Abderhalden und Midigreceanu, Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedener Krebse und anderer Tumorarten. III. Z. f. physiol. Chemie 66, 265 (1910).
20. Hers und Saxe, Zur Kenntnis der spezifischen Eigenschaften der Karzinomzelle. Beiträge zur Karzinomforschung, Heft 1. Berlin-Wien. Urban und Schwarzenberg, 1909.
21. Abderhalden und Roua, Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedener Krebse u. anderer Tumorarten. I. Z. f. physiol. Chemie 60, 415 (1909).
22. Abderhalden und Pincussohn, Dasselbe, IV. Z. f. physiol. Chemie 66, 277 (1910).

23. Pincussohn, Ueber fermentative Eigenschaften des Blutes und der Gewebe. Biol. Centralblatt, Bd. XXXI, 19 (1911).
24. Derselbe, Untersuchungen über die fermentativen Eigenschaften des Blutes. I. Biochem. Zeitschr., Bd. 51, 1 u. 2.
25. Pincussohn und Petow, Untersuchungen über die fermentativen Eigenschaften des Blutes. II. Weitere Untersuchungen über peptolytische Fermente normaler Tiere. Biochem. Ztsch. Bd. 56, 4.

Lebenslauf.

Ich, Robert, Johannes Groppler, bin geboren am 12. Februar 1888 zu Pillau, Kreis Fischhausen, Regierungsbezirk Königsberg in Preußen, evangelisch-reformierter Konfession, als erster Sohn des Kaufmanns Dr. phil. Robert Groppler und seiner Ehefrau Magarete, geb. Symanski. Von Ostern 1895 bis Ostern 1898 besuchte ich die Schönfeldsche höhere Knabenschule zu Berlin, von Ostern 1898 bis Ostern 1908 das königliche Prinz Heinrich-Gymnasium ebenda, wo ich das Zeugnis der Reife Ostern 1908 erhielt. April 1908 wurde ich bei der Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen immatrikuliert, der ich bis zum 28. Februar 1913 angehörte. April bis Oktober 1908 diente ich als Einjährig-Freiwilliger beim Garde-Füsilier-Regiment zu Berlin. Juli 1910 bestand ich zu Berlin die ärztliche Vorprüfung. Am 1. März 1913 wurde ich zum Unterarzt beim Leib-Grenadier-Regiment König Friedrich Wilhelm III. (1. Brandenburgischen) Nr. 8zu Frankfurt a. O. ernannt und leistete als solcher mein praktisches Jahr im Königlichen Charitékrankenhause zu Berlin ab. Am 8. Juni 1914 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung.

Während meiner Studienzeit habe ich die Vorlesungen folgender Professoren gehört: Axhausen, Benda, Bier, Bonhöffer, Brieger, Bumm, Celen, Engler, Ewald, E. Fischer, Flügge, A. Fränkel †, Franz, Freund, Frey, Gabriel, Goldscheider. Heffter, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Hiller, His, Killian, Köhler, F, Kraus, Krückmann, Lesser. Orth, Passow, Posner, Rubens, Rubner, Rumpel, F. E. Schulze, Schwendener, Sonnenburg, Stier, Straßmann, Stumpf, Waldeyer, Williger.

Meinen verehrten Lehrern sage ich hiermit meinen ehrerbietigsten Dank.